

SF-EMULSION1

L2 ANSWER 1 OF 1 WPIDS COPYRIGHT 2005 THE THOMSON CORP on STN

AN 2002-274922 [32] WPIDS

DNC C2002-081516

TI Hydroxyformamidine compound and its salt, and medicament containing them, is new.

DC B03

PA (TAIS) TAISHO PHARM CO LTD

CYC 1

PI JP 2001354656 A 20011225 (200232)\* 20<--

ADT JP 2001354656 A JP 2000-180475 20000615

PRAI JP 2000-180475 20000615

AB JP2001354656 A UPAB: 20020521

NOVELTY - A hydroxyformamidine compound (1) or its pharmaceutically acceptable salt is new.

DETAILED DESCRIPTION - A hydroxyformamidine compound of formula (1) or its pharmaceutically acceptable salt is new.

X1-X5 = at least one is nitrogen;

n = 0-5; and

R = independently 1-6C alkyl, 3-6C cycloalkyl, aryl, aryloxy, halogen, cyano, nitro, di(1-6C alkyl)amino, 1-6C alkylthio, 1-6C alkylsulfonyl, 1-6C alkoxy carbonyl, thienyl, pyridyl, morpholino, pyrrolidinyl, piperidino, piperidyl, pyrazinyl or indanyloxy; or when n is 2 or more, adjacent R's may form a ring which optionally contains one or two nitrogen atoms.

ACTIVITY - None given.

MECHANISM OF ACTION - Generation of 20-hydroxyeicosatetraenoic acid from arachidonic acid inhibitor.

USE - The compound is useful as an active ingredient of medicaments.

ADVANTAGE - The compound is useful for treatment of renal diseases, cerebrovascular diseases, and circulatory diseases.

Dwg.0/0

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開2001-354656

(P2001-354656A)

(43) 公開日 平成13年12月25日 (2001. 12. 25)

(51) Int.Cl. <sup>7</sup>	識別記号	F I	ノート (参考)
C 0 7 D 213/74		C 0 7 D 213/74	4 C 0 3 1
A 6 1 K 31/44		A 6 1 K 31/44	4 C 0 3 4
31/4409		31/4409	4 C 0 5 0
31/47		31/47	4 C 0 5 5
31/472		31/472	4 C 0 6 3
審査請求 未請求 請求項の数10 O L (全 20 頁) 最終頁に続く			

(21) 出願番号 特願2000-180475 (P2000-180475)

(22) 出願日 平成12年6月15日 (2000. 6. 15)

(71) 出願人 000002819

大正製薬株式会社

東京都豊島区高田3丁目24番1号

(72) 発明者 佐藤 正和

東京都豊島区高田3丁目24番1号 大正製薬株式会社内

(72) 発明者 宮田 則之

東京都豊島区高田3丁目24番1号 大正製薬株式会社内

(74) 代理人 100074114

弁理士 北川 富造 (外3名)

最終頁に続く

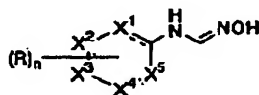
(54) 【発明の名称】 ヒドロキシホルムアミジン化合物及びその塩並びにそれらを含む医薬

(57) 【要約】

【課題】 腎臓、脳血管等の主要臓器における微小血管収縮、拡張作用、細胞増殖惹起作用等に関与している2 O-H E T Eの産生酵素を阻害する薬剤を提供すること。

【解決手段】 式

【化1】

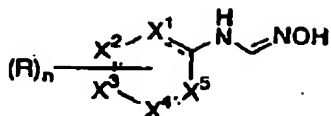


(式中、X<sup>1</sup>~X<sup>5</sup>はそれぞれ独立して少なくとも1つは窒素原子であり；nは0~5のうちの任意の整数であり；Rは、独立して、各々同一あるいは相異なって、各種の鎖状、分岐状又は環状の置換基を示し；或いは、n ≥ 2の場合に、隣接するRは一緒になって1又は2の窒素原子を含んでもよい環を形成することができる)で表される化合物又はその製薬学的に許容される塩、並びに、それらを有効成分として含むことを特徴する医薬。

## 【特許請求の範囲】

【請求項1】式：

【化1】



(式中、 $X^1 \sim X^5$ は、それぞれ独立して、少なくとも1つは窒素原子であり； $n$ は0～5のうちの任意の整数であり； $R$ は、独立して、各々同一あるいは相異なって、 $C_1 \sim C_6$ アルキル基、 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル基、アリール基、アリールオキシ基、ハロゲン原子、シアノ基、ニトロ基、ジ- $C_1 \sim C_6$ アルキルアミノ基、 $C_1 \sim C_6$ アルキルチオ基、 $C_1 \sim C_6$ アルキルスルホニル基、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシカルボニル基、チエニル基、ピリジル基、モルホリノ基、ピロリジニル基、ピペリジノ基、ピペリジル基、ピラジニル基又はインダニルオキシ基を示し；或いは、 $n \geq 2$ の場合に、隣接する $R$ は一緒になって1又は2の窒素原子を含んでもよい環を形成することができる)で表されるヒドロキシホルムアミジン化合物又はその製薬学的に許容される塩。

【請求項2】 前記窒素原子を含んでもよい環が5又は6員環である、請求項1記載の化合物又はその製薬学的に許容される塩。

【請求項3】  $X^1 \sim X^5$ を含む環が、ピリジン環、ピリミジン環又はトリアジン環である、請求項1又は2記載の化合物又はその製薬学的に許容される塩。

【請求項4】 前記窒素原子を含んでもよい環及び前記 $X^1 \sim X^5$ を含む環が、一緒になって、プリン環、キノリン環、イソキノリン環又は5、7-ジアザ-1H-インダゾール環を形成する、請求項2又は3記載の化合物又はその製薬学的に許容される塩。

【請求項5】 独立して、少なくとも1つの $R$ がアリールオキシ基又はインダニルオキシ基であって、かつ、当該基のアリール環上の少なくとも1つの水素原子が、 $C_1 \sim C_4$ アルキル基又はハロゲン原子で置換されている、請求項1記載の化合物又はその製薬学的に許容される塩。

【請求項6】 独立して、少なくとも1つの $R$ が $C_1 \sim C_6$ アルキル基であって、かつ、当該基上の少なくとも1つの水素原子がハロゲン原子で置換されている、請求項1記載の化合物又はその製薬学的に許容される塩。

【請求項7】 独立して、少なくとも1つの $R$ がフェニル基である、請求項1記載の化合物又はその製薬学的に許容される塩。

【請求項8】 請求項1乃至7のいずれかに記載の化合物又はその製薬学的に許容される塩を有効成分とする医薬。

【請求項9】 請求項1乃至7のいずれかに記載の化合物又はその製薬学的に許容される塩を有効成分とする2

0-ヒドロキシエイコサテトラエン酸産生阻害剤。

【請求項10】 請求項1乃至7のいずれかに記載の化合物又はその製薬学的に許容される塩を有効成分とする腎疾患、脳血管疾患又は循環器疾患治療薬。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】 本発明はアラキドン酸から20-ヒドロキシエイコサテトラエン酸(20-HETE)の産生を阻害するヒドロキシホルムアミジン化合物及びその医薬としての使用に関する。

【0002】

【従来の技術】 アラキドン酸から産生される生理活性物質として従来シクロオキシゲナーゼによって産生されるプロスタグランジン類及びリポキシゲナーゼによって産生されるリポキシゲナーゼ類が広く知られているが、近年チトクロームp450属に属する酵素によってアラキドン酸から産生される20-HETEが生体内で多彩な働きをしていることが明らかとされつつある(J. Vascular Research, 第32巻, 第79頁(1995))。これまでに20-HETEは腎臓、脳血管等の主要臓器において微細血管を収縮又は拡張させることや細胞増殖を惹起することが明らかにされており、生体内で重要な生理作用を演じていると共に各種腎疾患、脳血管疾患、循環器疾患等の病態に深く関与していることが示唆されている(J. Vascular Research, 第32巻, 第79頁(1995), Am. J. Physiol., 第277巻, R607頁(1999)等)。

【0003】

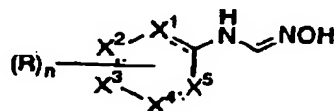
【発明が解決しようとする課題】 本発明は20-HETEの産生を阻害し、20-HETEが関連する疾患を治療することの可能な薬剤を提供することを目的としている。

【0004】

【課題を解決するための手段】 本発明者らは前記課題を解決する目的で鋭意探索研究した結果、ある種のヒドロキシホルムアミジン化合物が20-HETEの産生を阻害することを見出し、本発明を完成した。すなわち、本発明は、下記式で表されるヒドロキシホルムアミジン化合物又はその製薬学的に許容される塩である。

【0005】

【化2】



【0006】 式中、 $X^1 \sim X^5$ は、それぞれ独立して、少なくとも1つは窒素原子であり； $n$ は0～5のうちの任意の整数であり； $R$ は、独立して、各々同一あるいは相異なって、 $C_1 \sim C_6$ アルキル基、 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル基、アリール基、アリールオキシ基、ハロゲン原子、シアノ基、ニトロ基、ジ- $C_1 \sim C_6$ アルキルアミノ基、

C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>アルキルチオ基、C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>アルキルスルホニル基、C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>アルコキシカルボニル基、チエニル基、ピリジル基、モルホリノ基、ピロリジニル基、ピペリジノ基、ピペリジル基、ピラジニル基又はインダニルオキシ基を示し；或いは、 $n \geq 2$ の場合に、隣接するRは一緒になって1又は2の窒素原子を含んでもよい環を形成することもできる。

【0007】上記式で表される化合物では、前記窒素原子を含んでもよい環は5又は6員環であることが好ましく、さらに、X<sup>1</sup>~X<sup>5</sup>を含む環がピリジン環、ピリミジン環又はトリアジン環を形成することが好ましい。また、前記窒素原子を含んでもよい環及び前記X<sup>1</sup>~X<sup>5</sup>を含む環は一緒になってプリン環、キノリン環、イソキノリン環又は5、7-ジアザ-1H-インダゾール環を形成することができる。

【0008】Rが独立してアリールオキシ基又はインダニルオキシ基を意味する場合は両基中のアリール環上の少なくとも1つの水素原子は、C<sub>1</sub>~C<sub>4</sub>アルキル基又はハロゲン原子、好ましくはフッ素原子、で置換されてもよい。また、Rが独立してC<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>アルキル基を意味する場合は当該基上の少なくとも1つの水素原子がハロゲン原子、好ましくはフッ素原子、で置換されていてもよい。なお、Rはフェニル基であってもよい。

【0009】上記式【化2】の範疇に含まれる具体的な化合物のうち、特に好ましいものは、N-(4-メチルピリミジン-2-イル)-N'-ヒドロキシホルムアミジン、N-(4-メチルピリジン-2-イル)-N'-ヒドロキシホルムアミジン、N-(6-メチルチオプリン-2-イル)-N'-ヒドロキシホルムアミジン、N-(4,6-ジメチルピリジン-2-イル)-N'-ヒドロキシホルムアミジン、N-(プリン-6-イル)-N'-ヒドロキシホルムアミジン、N-(5-ヨードピリミジン-2-イル)-N'-ヒドロキシホルムアミジン、N-[5-イソプロピルスルホニル-2-(1'-ピロリジニル)ピリミジン-4-イル]-N'-ヒドロキシホルムアミジン、N-(5-イソプロピルスルホニル-2-ピペリジノピリミジン-4-イル)-N'-ヒドロキシホルムアミジン、N-(2-メチルキノリン-4-イル)-N'-ヒドロキシホルムアミジン、N-(1,2,4-トリアジン-3-イル)-N'-ヒドロキシホルムアミジン、N-(5,6-ジメチル-1,2,4-トリアジン-3-イル)-N'-ヒドロキシホルムアミジン、N-(1,3,5-トリアジン-2-イル)-N'-ヒドロキシホルムアミジン、N-(5-シアノ-2-メチルチオピリミジン-4-イル)-N'-ヒドロキシホルムアミジン、N-(5-メトキシカルボニル-4-トリフルオロメチルピリミジン-2-イル)-N'-ヒドロキシホルムアミジン、N-(5-エトキシカルボニル-4-プロピルピリミジン-2-イル)-N'-ヒドロキシホルムアミジン、N-(5-エトキシ

カルボニル-4-メチルピリミジン-2-イル)-N'-ヒドロキシホルムアミジン、N-(2-シクロプロピル-4-メチルチオ-1,3,5-トリアジン-6-イル)-N'-ヒドロキシホルムアミジン、N-[4-メチルチオ-2-(ピロリジノ)-1,3,5-トリアジン-6-イル]-N'-ヒドロキシホルムアミジン、N-(4-メチルチオ-2-モルホリノ-1,3,5-トリアジン-6-イル)-N'-ヒドロキシホルムアミジン、N-(4-メチルチオ-2-ピペリジノ-1,3,5-トリアジン-6-イル)-N'-ヒドロキシホルムアミジン、N-[4-メチルチオ-2-(チオフェン-2-イル)-1,3,5-トリアジン-6-イル]-N'-ヒドロキシホルムアミジン、N-[4-メチルチオ-2-(ピリジン-2-イル)-1,3,5-トリアジン-6-イル]-N'-ヒドロキシホルムアミジン、N-[4-メチルチオ-2-(ピリジン-3-イル)-1,3,5-トリアジン-6-イル]-N'-ヒドロキシホルムアミジン、N-[4-メチルチオ-2-(ピリジン-4-イル)-1,3,5-トリアジン-6-イル]-N'-ヒドロキシホルムアミジン、N-(2-メチル-4-メチルチオ-1,3,5-トリアジン-6-イル)-N'-ヒドロキシホルムアミジン、N-(2-ジメチルアミノ-4-メチルチオ-1,3,5-トリアジン-6-イル)-N'-ヒドロキシホルムアミジン、N-(4-エチルチオ-2-メチル-1,3,5-トリアジン-6-イル)-N'-ヒドロキシホルムアミジン、N-(2-メチルチオ-4-*t*-ブチル-1,3,5-トリアジン-6-イル)-N'-ヒドロキシホルムアミジン、N-(4-イソプロピル-2-メチルチオ-1,3,5-トリアジン-6-イル)-N'-ヒドロキシホルムアミジン、N-(2-エチルチオ-4-イソプロピル-1,3,5-トリアジン-6-イル)-N'-ヒドロキシホルムアミジン、N-[2-メチルチオ-4-(ピラジン-2-イル)-1,3,5-トリアジン-6-イル]-N'-ヒドロキシホルムアミジン、N-(5-クロロ-2,6-ジメチルピリミジン-4-イル)-N'-ヒドロキシホルムアミジン、N-(6-トリフルオロメチル-4-*t*-ブチルピリミジン-2-イル)-N'-ヒドロキシホルムアミジン、N-(1-フェニル-5,7-ジアザ-1H-インダゾール-4-イル)-N'-ヒドロキシホルムアミジン、N-[5-シアノ-2-(4'-ピリジル)ピリミジン-4-イル]-N'-ヒドロキシホルムアミジン、N-(3-トリフルオロメチルピリジン-6-イル)-N'-ヒドロキシホルムアミジン、N-(4-トリフルオロメチルピリジン-3-イル)-N'-ヒドロキシホルムアミジン、N-(5,6-ジフェニル-1,2,4-トリアジン-3-イル)-N'-ヒドロキシホルムアミジン、N-[2-(4-フェノキシ)ピリジン-3-イル]-N'-ヒドロキシホルムアミジン、N-[2-(2-フルオロフ

エノキシ)ピリジン-3-イル]-N'-ヒドロキシホルムアミジン、N-[2-(7-メチルインダン-4-イルオキシ)ピリジン-3-イル]-N'-ヒドロキシホルムアミジン、N-(ピリミジン-2-イル)-N'-ヒドロキシホルムアミジン、N-(4,6-ジメチルピリミジン-2-イル)-N'-ヒドロキシホルムアミジン、N-(3-クロロピリジン-6-イル)-N'-ヒドロキシホルムアミジン、N-(3-ブロモ-5-メチルピリジン-2-イル)-N'-ヒドロキシホルムアミジン、N-(イソキノリン-3-イル)-N'-ヒドロキシホルムアミジン、N-(4-エチルピリジン-2-イル)-N'-ヒドロキシホルムアミジン、N-(2-プロピルピリジン-6-イル)-N'-ヒドロキシホルムアミジン、N-(3-エチル-6-メチルピリジン-2-イル)-N'-ヒドロキシホルムアミジン、N-(2-エチルピリジン-6-イル)-N'-ヒドロキシホルムアミジン、N-(5-ニトロピリジン-2-イル)-N'-ヒドロキシホルムアミジン、N-(4-メチル-3-ニトロピリジン-6-イル)-N'-ヒドロキシホルムアミジン、N-(3-クロロ-5-トリフルオロメチルピリジン-2-イル)-N'-ヒドロキシホルムアミジン、N-(5-ブロモピリジン-2-イル)-N'-ヒドロキシホルムアミジン、及び、N-(5-ブロモ-3-メチルピリジン-2-イル)-N'-ヒドロキシホルムアミジンである。

【0010】上記の化合物又はその製薬学的に許容される塩は、それらを有効成分とする医薬として使用することが好ましく、具体的には、20-ヒドロキシエイコサテトラエン酸産生阻害剤として、或いは、腎疾患、脳血管疾患又は循環器疾患治療薬として使用することが好ましい。

【0011】本発明において使用される用語が以下に定義される。本発明において、「 $C_n \sim C_m$ 」とは、その後続く基が $n \sim m$ 個の炭素原子を有することを示す。

【0012】 $C_1 \sim C_6$ アルキル基は、炭素原子を1~6個有する直鎖状又は分岐鎖状のアルキル基を示し、例えばメチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、ブチル基、イソブチル基、*t*-ブチル基、ペンチル基、イソペンチル基、ヘキシル基、イソヘキシル基などである。

【0013】 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル基は、炭素原子を3~6個有する環状アルキル基を示し、例えばシクロプロピル基、シクロペンチル基、シクロヘキシル基などである。

【0014】アリール基は、フェニル基、ナフチル基等であり、好ましくはフェニル基である。

【0015】アリーロキシ基は、アリール基と1個のオキシ基(-O-)が複合した $Ar-O-$ ( $Ar$ :アリール基)の形態を有しており、例えば、フェノキシ基、ナフトキシ基などである。

【0016】ハロゲン原子は、フッ素原子、塩素原子、臭素原子又はヨウ素原子である。ジ- $C_1 \sim C_6$ アルキルアミノ基は、 $-NR^1R^2$ ( $n$ :1~6の整数; $R^1$ 及び $R^2$ はそれぞれ独立して $C_1 \sim C_6$ アルキル基を示す)で表され、具体的には、 $-N(CH_3)_2$ 、 $-N(CH_2CH_3)_2$ などが含まれる。

【0017】 $C_1 \sim C_6$ アルキルチオ基は、炭素原子を1~6個有する直鎖状又は分岐鎖状のアルキルチオ基を指し、例えば、メチルチオ基、エチルチオ基、プロピルチオ基、イソプロピルチオ基、ブチルチオ基、イソブチルチオ基、*t*-ブチルチオ基、ペンチルチオ基、イソペンチルチオ基などである。

【0018】 $C_1 \sim C_6$ アルキルスルホニル基は、スルホニル基(-SO<sub>2</sub>-)と $C_1 \sim C_6$ アルキル基が複合した形態を有しており、例えば、-SO<sub>2</sub>-メチル基、-SO<sub>2</sub>-エチル基、-SO<sub>2</sub>-イソプロピル基などが挙げられる。

【0019】 $C_1 \sim C_6$ アルコキシカルボニル基は、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ基とカルボニル基(-C=O)が複合した形態を有しており、例えば、メトキシカルボニル基、エトキシカルボニル基などが挙げられる。

【0020】チエニル基は2-チエニル基及び3-チエニル基を含み、同様に、ピリジル基は2-ピリジル基、3-ピリジル基及び4-ピリジル基を含む。また、ピロリジニル基は1-ピロリジニル基、2-ピロリジニル基及び3-ピロリジニル基を含み、ピペリジル基は2-ピペリジル基、3-ピペリジル基及び4-ピペリジル基を含む。

【0021】インダニルオキシ基はインダニル環の1~7位のいずれか、好ましくは4位、にオキシ基(-O-)が結合した形態の基を意味する。

【0022】上記した各種の基は、その基上の少なくとも1つの水素原子が、例えば、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子等のハロゲン原子;ニトロ基;アミノ基;ヒドロキシル基;チオール基;ホルミル基;カルボキシル基;シアノ基;カルバモイル基;メチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、ブチル基、イソブチル基、*sec*-ブチル基、*tert*-ブチル基、ペンチル基、イソペンチル基、ネオペンチル基、*tert*-ペンチル基等のアルキル基;フェニル基、ナフチル基、ビフェニル、アントラニル基等のアリール基;ピロリル基、ピリジル基、チエニル基等の複素環基;メトキシカルボニル基、エトキシカルボニル基等のアルコキシカルボニル基;アセチル基、ベンゾイル基等のアシル基;メトキシ基、エトキシ基、プロポキシ基等のアルコキシ基;メチルチオ基、エチルチオ基、プロピルチオ基等のアルキルチオ基;等の非水素原子又は基によって置換されていてもよい。特に、炭素数が1~4のアルキル基或いはハロゲン原子、好ましくはフッ素原子、による置換が好ましい。したがって、例えば、トリフルオロメチル基、4-

又は2-フルオロフェノキシ基、2,5-ジメチルベンジルオキシ基、及び、7-メチルインダニル-4-オキシ基なども上記のいずれかの置換基の範囲に含まれる。なお、これらの置換基中の炭素原子数は上記したn又はmには含まれない。

【0023】更に、上記式【化2】において、隣接するR基が一緒になって、窒素原子を含んでもよい環を形成する場合は、当該環上の少なくとも1つの水素原子が、上記の非水素原子又は基によって置換されてもよい。したがって、前記窒素原子を含んでもよい環がX<sup>1</sup>~X<sup>5</sup>を含む環と共にプリン環、キノリン環、イソキノリン環又は5,7-ジアザ-1H-インダゾール環を形成する場合についても、当該環上の少なくとも1つの水素原子が、上記の非水素原子又は基によって置換されてもよく、例えば、7-フェニルプリン環を有する化合物も上記式【化2】の範疇に含まれる。

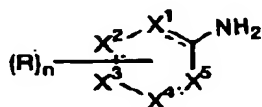
【0024】また、製薬学的に許容される塩とは、アルカリ金属類、アルカリ土類金属類、アンモニウム、アルキルアンモニウムなどとの塩、鉱酸又は有機酸との塩であり、例えば、ナトリウム塩、カリウム塩、カルシウム塩、アンモニウム塩、アルミニウム塩、トリエチルアンモニウム塩、酢酸塩、プロピオン酸塩、酪酸塩、ギ酸塩、トリフルオロ酢酸塩、マレイン酸塩、酒石酸塩、クエン酸塩、ステアリン酸塩、コハク酸塩、エチルコハク酸塩、ラクトビオン酸塩、グルコン酸塩、グルコヘプトン酸塩、安息香酸塩、メタンスルホン酸塩、エタンスルホン酸塩、2-ヒドロキシアタンスルホン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、パラトルエンスルホン酸塩、ラウリル硫酸塩、リンゴ酸塩、アスパラギン酸塩、グルタミン酸塩、アジピン酸塩、システインとの塩、N-アセチルシステインとの塩、塩酸塩、臭化水素酸塩、リン酸塩、硫酸塩、よう化水素酸塩、ニコチン酸塩、シュウ酸塩、ピクリン酸塩、チオシアン酸塩、ウンデカン酸塩、アクリル酸ポリマーとの塩、カルボキシビニルポリマーとの塩などを挙げることができる。

【0025】

【発明の実施の形態】本発明化合物は、例えば以下に示す方法によって合成することができる。すなわち、本発明の化合物は下記式(1a)で示される化合物を触媒量の酸あるいはアミン類の鉱酸塩の存在下あるいは非存在下にオルトギ酸エステルと反応した後生成物を単離あるいは単離せずにヒドロキシルアミンで処理することによって合成することができ、式中、X<sup>1</sup>~X<sup>5</sup>、Rは上記と同じである。

【0026】

【化3】



【0027】本発明に係る化合物並びにその製薬学的に許容される塩は、経口又は非経口的に投与することができる。その投与剤型は錠剤、カプセル剤、顆粒剤、散剤、粉剤、トローチ剤、軟膏剤、クリーム剤、乳剤、懸濁剤、坐剤、注射剤などであり、いずれも慣用の製剤技術（例えば、第12改正日本薬局方に規定する方法）によって製造することができる。これらの投与剤型は、患者の症状、年齢及び治療の目的に応じて適宜選択することができる。各種剤型の製剤の製造においては、常用の賦形剤（例えば、結晶セルロース、デンプン、乳糖、マンニトールなど）、結合剤（例えば、ヒドロキシプロピルセルロース、ポリビニルピロリドンなど）、滑沢剤（例えば、ステアリン酸マグネシウム、タルクなど）、崩壊剤（例えば、カルボキシメチルセルロースカルシウムなど）などを用いることができる。

【0028】本発明に係る化合物の投与量は、成人を治療する場合で1日1~2000mgであり、これを1日1回又は数回に分けて投与する。この投与量は、患者の年齢、体重及び症状によって適宜増減することができる。

【0029】

【発明の効果】本発明に係る化合物又はその製薬学的に許容される塩は2-OHETE産生阻害作用を有し、ヒト及び動物における2-OHETEに関わる疾病、例えば各種腎疾患、脳血管疾患、各種循環器疾患治療薬として有用である。

【0030】

【実施例】以下実施例を挙げて本発明を更に詳細に説明する。

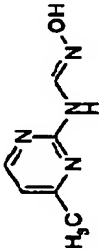
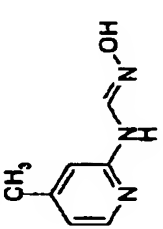
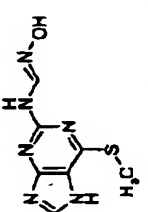
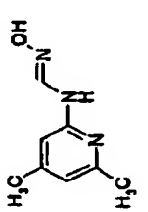
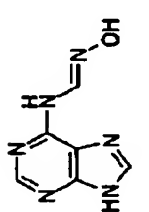
実施例1：N-(4-メチルピリミジン-2-イル)-N'-ヒドロキシホルムアミジンの合成2-アミノ-4-メチルピリミジン(1.207g)とオルトギ酸エチル(3.468g)の混合物を100℃で11時間攪拌した後過剰のオルトギ酸エチルを留去した。残渣に塩酸ヒドロキシルアミン(0.99g)とナトリウムメトキシド(0.77g)から調製したヒドロキシルアミンのメタノール溶液(50ml)を加え室温で18時間攪拌した。溶媒留去後、得られた残渣にクロロホルムを加え水及び飽和食塩水で順次洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後溶媒留去して得た残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（展開溶媒：ヘキサン：酢酸エチル=1：2）を用いて精製し、更にメタノール：酢酸エチル混合液(1：4)で再結晶して無色粉末状の標題化合物を得た(0.155g)。

融点 186.0~187.0℃

【0031】実施例2~55

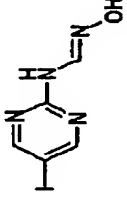
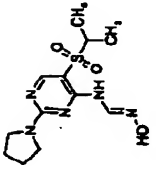
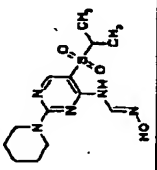
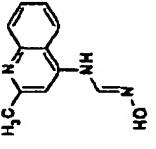
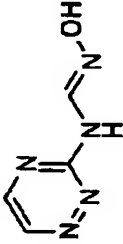
各々対応する出発原料を用いて実施例1と同様の反応操作を行い表1~表13に示す化合物を合成した。化合物1として実施例1で得られた化合物も併せて示す。

【表1】

化合物番号	化合物構造式	mp	M+H (ESI)	M+H (APCI)	M-H (ESI)	M-H (APCI)	Rf値	TLC*	展開 溶媒	抑制率 (1 $\mu$ M)	IC50 (nM)
化合物1		186 - 187									
化合物2		136.5- 138.0								41.1	
化合物3					223		0.35	SiO2	AcOEt: EtOH = 90:10		
化合物4				166		164	0.54	SiO2 (NH)	AcOEt: EtOH = 90:10		
化合物5					177		0.03	SiO2	AcOEt: EtOH = 90:10		

【0032】

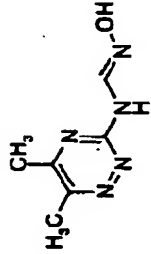
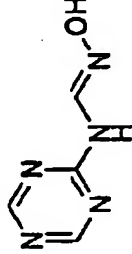
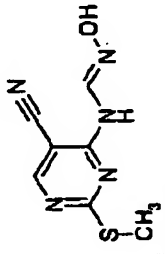
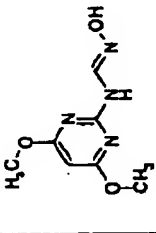
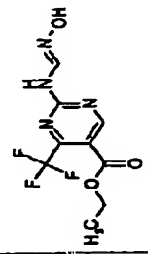
【表2】

化合物6					265	263	263	0.23	SiO <sub>2</sub>	CHCl <sub>3</sub> : MeOH = 95:5	55.8	
化合物7				314	312	312	312	0.39	SiO <sub>2</sub>	CHCl <sub>3</sub> : MeOH = 95:5		
化合物8				328	326	326	326	0.44	SiO <sub>2</sub>	CHCl <sub>3</sub> : MeOH = 95:5		
化合物9					200	200	200	0.05	SiO <sub>2</sub>	AcOEt: EtOH= 90:10		
化合物10							138	0.14	SiO <sub>2</sub>	CHCl <sub>3</sub> : MeOH = 95:5		

【0033】

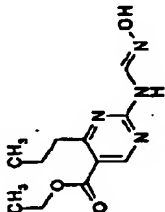
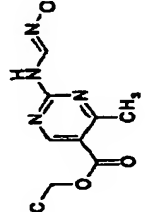
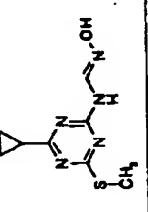
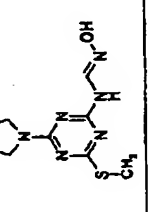
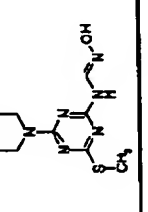
【表3】



化合物11				168	166	0.14	SiO2	CHCl3: MeOH = 95:5		
化合物12			140		138	0.03	SiO2	CHCl3: MeOH = 95:5		
化合物13			210	208	208	0.10	SiO2	CHCl3: MeOH = 95:5		
化合物14			199		197	0.24	SiO2	CHCl3: MeOH = 95:5		
化合物15			279	277	277	0.29	SiO2	CHCl3: MeOH = 95:5		

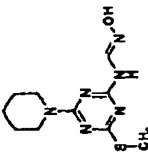
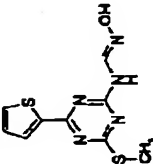
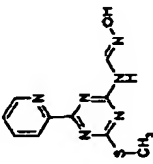
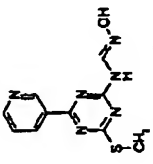
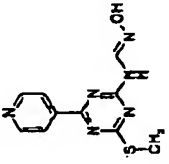
【0034】

【表4】

化合物16				253	251	251	0.32	SiO2	CHCl3: MeOH = 95:5		
化合物17			224			223	0.24	SiO2	CHCl3: MeOH = 95:5		
化合物18			226	224	224	224	0.31	SiO2	CHCl3: MeOH = 95:5		
化合物19						253	0.15	SiO2	CHCl3: MeOH = 95:5		
化合物20					269	269	0.23	SiO2	CHCl3: MeOH = 95:5		

【0035】

【表5】

化合物21				269	267	267	0.29	SiO2	CHCl3: MeOH = 95:5		
化合物22					266	266	0.34	SiO2	CHCl3: MeOH = 95:5		
化合物23					261	261	0.15	SiO2	CHCl3: MeOH = 95:5		
化合物24				263	261	261	0.15	SiO2	CHCl3: MeOH = 95:5		
化合物25				263	261	261	0.15	SiO2	CHCl3: MeOH = 95:5		

【0036】

【表6】

化合物26					198	198	0.27	SiO2	CHCl3: MeOH = 95:5		
化合物27			229	227	227	227	0.34	SiO2	CHCl3: MeOH = 95:5		
化合物28			216	214	214	214	0.34	SiO2	CHCl3: MeOH = 95:5		
化合物29				212	212	212	0.34	SiO2	CHCl3: MeOH = 95:5		
化合物30				224	224	224	0.36	SiO2	CHCl3: MeOH = 95:5		

【0037】

【表7】

化合物31					242	240	240	0.39	SiO2	CHCl3: MeOH = 95:5		
化合物32						210	210	0.36	SiO2	CHCl3: MeOH = 95:5		
化合物33						226	226	0.36	SiO2	CHCl3: MeOH = 95:5		
化合物34					242	240	240	0.36	SiO2	CHCl3: MeOH = 95:5		
化合物35					183	181	181	0.26	SiO2	CHCl3: MeOH = 95:5		

【0038】

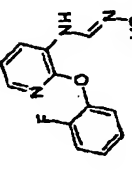
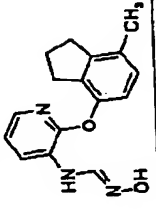
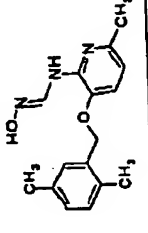
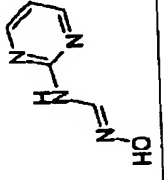
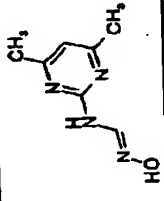
【表8】

化合物36					262	262	0.22	SiO2	CHCl3: MeOH = 95:5		
化合物37				201	199	199	0.29	SiO2	CHCl3: MeOH = 95:5		
化合物38				263	261	261	0.35	SiO2	CHCl3: MeOH = 95:5		
化合物39					299	299	0.05	SiO2	CHCl3: MeOH = 95:5		
化合物40				255	253	253	0.15	SiO2	CHCl3: MeOH = 95:5		

化合物41				241			239	0.05	SiO2	CHCl3: MeOH = 95:5	
化合物42			206	204	204	204	0.19	SiO2 (NH)	AcOEt	96.2	
化合物43			206	204	204	204	0.24	SiO2 (NH)	AcOEt		
化合物44			292	290	290	290	0.15	SiO2 (NH)	AcOEt		
化合物45			248	246	246	246	0.29	SiO2 (NH)	AcOEt		

【0040】

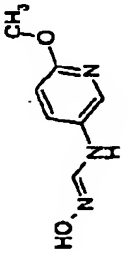

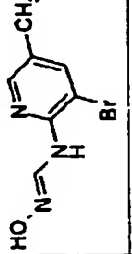
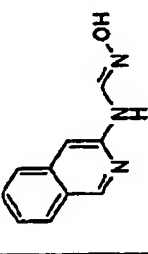
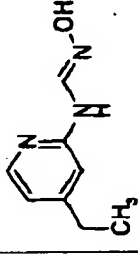
【表10】

化合物46		248	246	0.29	SiO2 (NH)	AcOEt	65.8	
化合物47		284	282	0.22	SiO2 (NH)	AcOEt		
化合物48		286	284	0.32	SiO2 (NH)	AcOEt		
化合物49		139	137	0.20	SiO2 (NH)	AcOEt		
化合物50		167	165	0.22	SiO2 (NH)	AcOEt		

【0041】

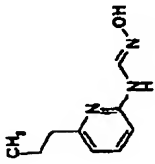
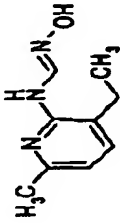
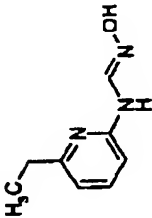
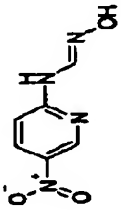
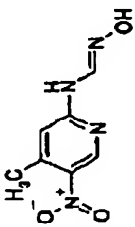
【表11】



化合物51					168	166	166	0.17	SiO2 (NH)	AcOEt		
化合物52			172	170	170	170	0.18	SiO2 (NH)	AcOEt			
化合物53			230	228	228	228	0.27	SiO2 (NH)	AcOEt			
化合物54			188				0.45	SiO2 (NH)	EtOAc: MeOH =95:5	82.1		
化合物55			166				0.48	SiO2 (NH)	EtOAc: MeOH =95:5			

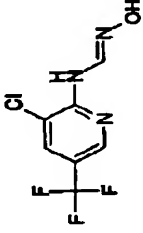
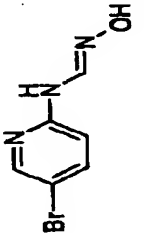
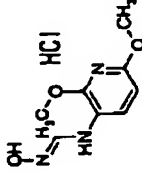
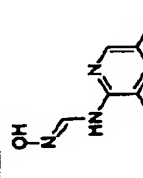
【0042】

【表12】

化合物56				180	178	178	0.52	SiO2 (NH)	EtOAc: MeOH = 95:5	32.4	
化合物57			180		178		0.57	SiO2 (NH)	EtOAc: MeOH = 95:5		
化合物58						164	0.51	SiO2 (NH)	EtOAc: MeOH = 95:5	70.0	
化合物59			183		181		0.69	SiO2 (NH)	EtOAc: MeOH = 95:5		
化合物60			197	195	195	195	0.42	SiO2 (NH)	EtOAc: MeOH = 95:5		

【0043】

【表13】

化合物61		241	239	239	0.60	SiO2 (NH)	EtOAc: MeOH = 95:5	108.1	
化合物62		216	214		0.23	SiO2	CHCl3: MeOH = 9:1	36.9	
化合物63		198	196		0.28	SiO2	CHCl3: MeOH = 9:1		
化合物64		230	228		0.19	SiO2	CHCl3: MeOH = 9:1		
* SiO2: Merck pre-coated plates Silica gel 60 F254, SiO2(NH): TLC7v-1NH Fuji Silysia Chemical LTD.									

【0044】試験例〔ラット腎ミクロソーム由来20-HETE産生酵素の阻害作用〕上記記載の化合物について、20-HETE産生阻害作用を試験した。本試験はJ. Pharmacol. Exp. Ther., 第268巻, 第474頁(1994)に記載の方法に準拠して行った。被験薬を、50mMの3-モルホリノプロパンスルホン酸(MOPS) (pH7.4)、5mMの塩化マグネシウム及び1mMのエチレンジアミンテトラアセティックアシッドジソディウムソルト(EDTA)を含む組成の緩衝液に加えた後、酵素源として自然発症高血圧ラット(オス, 6週齢)の腎臓から調製したミ

クロソーム画分を、基質として[5, 6, 8, 9, 11, 12, 14, 15]トリチウムアラキドン酸(アマシャム社製)及び補酵素としてNADPH(シグマ社製)を添加し37度で1.5時間反応させた。反応液にギ酸(和光純薬製)を添加して反応を停止させた後、アセトニトリル(終濃度50%)を加えて1時間30分室温で放置しODSカラム(バイオシルC18, バイオラッド社製)を装着した放射性物質検出器付き高速液体クロマトグラフィー(ギルソン社製)により20-HETEの産生量を測定した。化合物無添加時の20-HETEの産生量を100

%とし、化合物を添加した時の2-O-HETE産生量から、抑制率(%)を算出した。

【0045】結果を表1～表13に併せて示す

フロントページの続き

(51) Int. Cl. 7	識別記号	F I	テマコード (参考)
A 6 1 K 31/505		A 6 1 K 31/505	4 C 0 8 6
31/506		31/506	
31/519		31/519	
31/52		31/52	
31/53		31/53	
31/5355		31/5355	
A 6 1 P 9/00		A 6 1 P 9/00	
13/12		13/12	
25/28		25/28	
43/00	1 1 1	43/00	1 1 1
C 0 7 D 215/46		C 0 7 D 215/46	
217/22		217/22	
239/32		239/32	
239/42		239/42	Z
239/47		239/47	Z
239/52		239/52	
239/56		239/56	
251/18		251/18	B
251/42		251/42	
251/46		251/46	B
251/52		251/52	B
253/06		253/06	D
401/04		401/04	
403/04		403/04	
409/04		409/04	
473/24		473/24	
473/34	3 6 1	473/34	3 6 1
487/04	1 4 3	487/04	1 4 3

(72) 発明者 石井 孝明  
東京都豊島区高田3丁目24番1号 大正製  
薬株式会社内

(72) 発明者 小林 結子  
東京都豊島区高田3丁目24番1号 大正製  
薬株式会社内

(72) 発明者 天田 英明  
東京都豊島区高田3丁目24番1号 大正製  
薬株式会社内

Fターム(参考) 4C031 LA03  
4C034 AL05  
4C050 AA01 BB05 CC08 EE04 FF01  
GG04 HH01  
4C055 AA01 BA02 BA03 BA06 BA42  
BA52 BB02 BB04 BB07 BB10  
CA01 CA02 CA03 CA06 CA13  
CA39 CA42 CA51 CA52 CB02  
CB04 CB10 DA01 DA06 DA13  
4C063 AA01 BB01 CC29 CC43 CC92  
DD12 DD34 DD43 EE01  
4C086 AA01 AA02 AA03 BC17 BC28  
BC30 BC42 BC64 BC73 CB06  
CB07 GA04 GA07 GA08 MA01  
MA04 NA14 ZA15 ZA36 ZA81  
ZC12